

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА В УСЛОВИЯХ ПЕРСИСТЕНЦИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Штепа О. А. к. мед. н.,

¹Гармиш И. П.,

²Маргитич С. В. к. мед. н.,

²Моисеева Л. В.,

²Максаков Д. М.

Украина, Днепр;

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины;

²КУ «Областная клиническая больница им. Мечникова»

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5861

ARTICLE INFO

Received: 16 May 2018

Accepted: 07 June 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

persistent atopic asthma,
montelukast, function of external
respiration, immunoglobulin E

ABSTRACT

Aim. To evaluate the montelukast's effect on level of forced expiratory volume on first second (FEV₁) and serum immunoglobulin E (Ig E) in women with persistent atopic asthma.

Materials and methods. 95 patients with persistent atopic asthma were observed. They were divided into 2 groups: main group – 60 patients who received montelukast (10 mg, orally), as add-on therapy to inhaled corticosteroids (ICS) and bronchodilators, and compared group 35 patients who received only ICS and bronchodilators. Level of Ig E was assayed with electrochemiluminescence immunoassay analyzer in addition to general examination and spirometry.

Results. It was not observed significant difference in Ig E level in both groups. In the main group level of Ig E was 306,5±17,98 IU/ml, while in the compared group – 301,1±26,16 IU/ml. By the end of the study there was a statistically significant decrease of Ig E level only in the main group - 128,6±8,54 IU/ml (p<0,001). The indicators of the FEV₁ at main and compared groups after treatment significantly increased (p<0,05), also there was statistically difference (p<0,05) between main (FEV₁ – 82,2±0,18 %) and compared (FEV₁ – 87,3±0,32 %) groups. The data indicated a correlation between level of serum Ig E and FEV₁.

Conclusions. Montelukast improves clinical, functional manifestations of persistent atopic asthma in women and increases anti-inflammatory effects.

Copyright: © 2018 Штепа О. А., Гармиш И. П., Маргитич С. В., Моисеева Л. В., Максаков Д. М. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим заболеванием, которое приобрело статус одной из основных медико-социальных проблем и нередко становится причиной инвалидизации больных, а также требует значительных расходов. Согласно данным Глобальной инициативы по астме (GINA) [8], распространенность этой болезни в разных странах колеблется от 1 до 18 %. В Украине в 2011 распространенность БА составила 515,9 больных на 100 тыс. взрослого населения [3].

Современная концепция рассматривает БА как хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, характер которого регулируется различными клеточными элементами: эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами, макрофагами и каскадом медиаторов. Повышение уровня общего IgE и наличие IgE антител к экзогенным аллергенам в сыворотке крови являются основными маркерами сенсibilизации [1, 6].

В настоящее время реальный интерес представляет изучение и исследование воспалительного неаллергического механизма формирования бронхиальной астмы, а именно роли лейкотриенов в генезе бронхообструктивного процесса. Лейкотриены обладают гораздо большей бронхообструктивной активностью, чем гистамин, а их эффект в два раза продолжительнее, чем у гистамина, что и определяет не IgE зависимый путь развития бронхиальной астмы [4, 5, 11].

Неконтролируемое воспаление мелких дыхательных путей приводит к их ремоделированию и прогрессированию БА. Кроме того, воспаление в мелких бронхах имеет большое значение для формирования таких фенотипов БА, как астма физического усилия, ночная астма, трудно контролируемая БА, тяжелая астма с высоким риском повторных обострений. Поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения оптимального контроля БА [6, 9, 10].

Первые же клинические испытания препаратов, блокирующих лейкотриеновые рецепторы, продемонстрировали протекторный эффект в отношении бронхоспастии. Антилейкотриеновые препараты приводят к уменьшению симптомов астмы, снижают частоту обострений, восстанавливают трудоспособность, улучшают качество жизни, а также количество обращений за неотложной помощью [7, 9, 10].

Распространенность БА и более тяжелое течение у женщин свидетельствуют о том, что это частично связано с женскими половыми гормонами. Влияние эстрогенов на клетки иммунной системы способствует развитию аллергического ответа путем поляризации Th2-клеток, стимуляции В-лимфоцитов к усилению продукции IgE, а также тучных клеток и базофилов к дегрануляции [2].

Учитывая все вышеизложенное целью нашей работы было оценить эффективность монотелукаста в условиях персистенции atopической БА у женщин и оценить диагностическую значимость уровня общего IgE и форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в процессе снижения уровня бронхообструкции.

Материалы и методы. В исследование было включено 95 пациенток женского пола с пресистирующей atopической БА, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 60 пациенток с БА, которые получали в качестве дополнения к лечебной программе монотелукаст в дозе 10 мг перорально, средний возраст женщин был в пределах $51,4 \pm 1,9$ лет. Длительность заболевания в первой группе составила $11,8 \pm 1,3$ лет.

Во вторую группу было включено 35 пациенток с atopической БА, которые принимали только базисную терапию, включающую ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, средний возраст которых составил $49,2 \pm 2,1$ лет. Длительность заболевания составила $11,2 \pm 1,5$ лет.

Уточнение диагнозов проводилось согласно приказу № 868 от 08.10.2013 МОЗ Украины. Все препараты базисной терапии обеих групп соответствуют рекомендованным стандартам лечения у больных с БА и сопоставимы с данным Глобальной инициативы по астме (GINA). Основные базисные препараты представлены в таблице 1.

Всем больным проводились общие клинические и лабораторные исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирографического комплекса «СпироКом» (ХАИ-МЕДИКА, Украина). Анализировался уровень объема жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная средняя объемная скорость выдоха (МСОШ₂₅₋₇₅), определенная между 25 % и 75 % ФЖЕЛ.

Больным обеих групп проводилось определение уровня общего IgE с помощью электролюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) в цельной крови с помощью анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия) на первые и тридцатые сутки со дня госпитализации.

Таблица 1. Базисная терапия пациентов с atopической БА обеих групп

Базисная терапия, n (%)	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=35)
Симбикорт 160/4,5	25 (41,7)	12 (48)
Серетид Дискус 50/100	17 (28,3)	7 (28)
Серетид Эвохалер 25/125	18 (30)	6 (24)

Полученные результаты были обработаны с помощью программы «Microsoft Office Excel» и «Statistica 6». Для сравнения групп использовался U-тест Мана-Уитни и критерий Вилкоксона. Зависимость между переменными оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми считались различия между показателями в группах при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения исследования согласно данным исследования функции внешнего дыхания была определена степень тяжести персистенции пациентов обеих групп, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение степеней тяжести БА в популяции больных обеих групп

БА, n (%)	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=35)
Легкая персистирующая	37 (61,7)	16 (64)
Среднетяжелая персистирующая	23 (38,3)	9 (36)

Более половины больных с БА (в том числе и легкой), которые получали терапию согласно соответствующей ступени и считали свое состояние стабильным, имели неконтролируемый течение заболевания. Поскольку на практике у пациентов нет полного понимания тяжести заболевания, они самостоятельно отменяли ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при положительной динамике.

Параметры ЖЕЛ и ФЖЕЛ обеих групп характеризуются нормальными значениями показателей. Достоверных различий между показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ПСВ, МСОШ₂₅₋₇₅ первой и второй групп на первые сутки не было ($p > 0,05$). Согласно параметрам легочной вентиляции значения ОФВ₁ в основной группе в среднем определялось на уровне $66,7 \pm 0,81$ %, в группе сравнения – $66,8 \pm 1,1$ %. При этом показатели общего Ig E до лечения в основной группе составили $306,5 \pm 17,98$ МЕ/мл, а в группе сравнения – $301,1 \pm 26,16$ МЕ/мл. Таким образом, статистически значимых различий на первые сутки госпитализации выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа Спирмена была определена линейная зависимость между переменными ОФВ₁ и уровнем общего Ig E ($R=0,712$, $p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 1.

Показатели сатурации больных основной группы и группы сравнения не имели достоверной разницы между собой, а их средние значения достигали $95 \pm 2,1$ %.

Следующим этапом проведенного исследования было выявление взаимосвязи положительной динамики в процессе лечения с применением монтелукаста в основной группе.

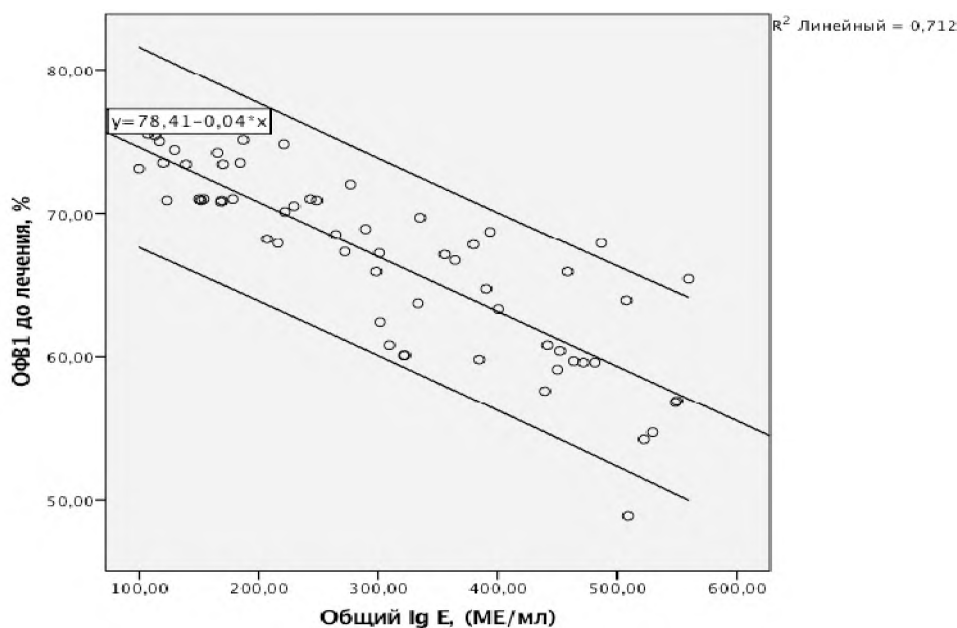


Рис. 1. Корреляционная связь между ОФВ₁ и уровнем общего Ig E у больных первой и второй групп

В течение тридцатидневного курса дополнительной терапии монтелукастом у пациентов основной группы отмечалась регрессия основных симптомов в более короткие сроки. Согласно

полученным данным, монтелукаст способствовал значимому уменьшению выраженности обструкции дыхательных путей, что подтверждено увеличением ОФВ₁ на 23,6 % (в группе сравнения — 18,7 %), данные представлены в таблице 3, утренней и вечерней ПОСвыд — на 24,0 и 15,9 л/мин соответственно (в группе сравнения — 10,6 и 8,2 л/мин соответственно).

Наблюдалась тенденция достоверности изменений количества эозинофилов в мокроте в группе монтелукаста относительно группы сравнения, что, возможно, связано с недостаточной продолжительностью терапии.

Таблица 3. Изменения показателей функции внешнего дыхания в зависимости от применения монтелукаста

Показатели ФВД	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=35)
ОФВ ₁ до лечения, %	66,7 ± 0,81	66,8 ± 1,1
ОФВ ₁ после лечения, %	87,3 ± 0,32	82,2 ± 0,18

По результатам полученных данных отмечаются статистически достоверные изменения показателей ОФВ₁ в процессе лечения в обеих группах ($p < 0,05$). Однако при статистическом анализе результатов по окончании месячного курса лечения монтелукастом в основной группе отмечается достоверная разница с более выраженной положительной динамикой относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Полученные данные по общему Ig E свидетельствуют о достоверном снижении уровня этого маркера в процессе лечения в обеих группах, данные представлены в таблице 4. Однако при анализе результатов общего Ig E после месяца применения монтелукаста в дополнение к базисной терапии отмечается достоверно более высокая позитивная динамика в отличии от группы сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 4. Изменения показателей общего IgE в зависимости от применения монтелукаста

Показатели общего Ig E	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=35)
Общий Ig E до лечения, (МЕ/мл)	306,5 ± 17,98	301,1 ± 26,16
Общий Ig E после лечения, (МЕ/мл)	128,6 ± 8,54	295,6 ± 22,37

Таким образом, полученные результаты, в частности улучшение показателей ОФВ₁, общего Ig E, вечерней ПОСвыд, свидетельствуют о том, что однократное применение монтелукаста обеспечивает протекторный эффект на протяжении суток. Кроме того, значительная положительная динамика наблюдается и в отношении необходимости применения агонистов β_2 -адренорецепторов, дневных симптомов БА и частоты ночных приступов БА.

Выводы.

1. Монтелукаст значительно увеличивает показатели форсированного выдоха за первую секунду и снижает уровень общего Ig E, улучшая клинические, функциональные проявления персистирующей атопической БА у женщин и увеличивая противовоспалительные эффекты.

2. Полученные результаты указывают на более высокую эффективность применения монтелукаста в качестве дополнительной терапии у пациенток с атопической БА в условиях персистенции, в связи со значительным улучшением уровня контроля над заболеванием, снижением потребности в короткодействующих бронходилататорах, уменьшением частоты обострений и улучшением качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маковецкая М. (2017) Терапевтические возможности антилейкотриеновых препаратов у пациентов с атопическими заболеваниями. Здоров'я України, 4(41):42-43.
2. Мирошкина А. В., Трофимов В. И. (2015) Особенности течения бронхиальной астмы у женщин в разные возрастные периоды и ее связь с гормональным статусом: обзор литературы. Вестник СПбГУ, 3:36-44.

3. Перцева Т. О. (2015) Нові перспективні можливості лікування від вкрай тяжкої до легкої бронхіальної астми. Астма та алергія, 4: 50–52.
4. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полянская М. А. и др. (2011) Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой. Астма та алергія, 4: 5–12.
5. Chaudhury A, Gaude G, Hattiholi J. Role of anti-leukotriens antagonist, montelukast in bronchial asthma. *Int J Biol Med Res* 2015;6:4685-9.
6. Cottini M, Asero R. Asthma phenotypes today. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;2013:17–24
7. Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med.* 2011;365(13):1245–46.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <http://www.ginasthma.com>. [Last accessed on 2016 Nov 12 and Last updated on 2016].
9. Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. *J Asthma.* 2014;51(1):1–17.
10. Schäper C., Noga O., Koch B. et al. (2011) Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 21(1): 51–58.
11. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, Gravett CM, Anderson R, Feldman CJ. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *Immunol Res.* 2014;2014:608930.
12. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278–87.